



TITLE:

Enantioselective Synthesis of Cyclic α -Amino Acids through Asymmetric Phase-Transfer Catalysis(Digest_要約)

AUTHOR(S):

Kumano, Takeshi

CITATION:

Kumano, Takeshi. Enantioselective Synthesis of Cyclic α -Amino Acids through Asymmetric Phase-Transfer Catalysis. 京都大学, 2013, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2013-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r12760>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開

“Enantioselective Synthesis of Cyclic α -Amino Acids through Asymmetric Phase-Transfer Catalysis”

熊野 岳

(京都大学大学院理学研究科化学専攻 2013 年 5 月学位授与)

第一章 概略

環状骨格を有するアミノ酸は、ポリペプチド鎖中に組み込まれることでタンパク質の高次構造に影響を及ぼすことが分かっており、新薬創製及び薬理活性研究に有用であることが知られている。また、典型的な環状アミノ酸であるプロリン及びピペコリン酸誘導体は多くの生理活性化合物や、医学的に重要な化合物のビルディングブロックである。更に近年、有機触媒として不斉合成での使用が広く検討されている。しかしながら、これまで報告されている環状アミノ酸の合成方法のほとんどは天然アミノ酸等を用いたキラルプール法であり、触媒的不斉反応を用いた合成方法は数例に限られている。更に、環上に複数置換基を有する環状アミノ酸誘導体のエナンチオ選択的かつ立体選択的合成方法についても報告例が少ないことから、現在、一般性の高い実践的な合成方法の開発が望まれている。今回申請者は、相間移動触媒による不斉共役付加反応及び不斉アルキル化反応を用いた合成ルートの検討を行い、環上に複数の置換基を有する環状アミノ酸誘導体のジアステレオ及びエナンチオ選択的合成方法の開発に成功した。本合成手法について、概略を以下に述べる。

第二章 塩化セシウムによる相間移動触媒を用いた共役付加反応の加速化

α -アミノ酸への共役付加反応、それに続く還元的アミノ化による環化反応は、ピロリジン誘導体への簡便なアプローチと言える。本項では、環状アミノ酸合成検討の前段階の研究として、相間移動触媒を用いた不斉共役付加反応の検討を行った。一般に、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物のような反応性の高い求電子剤を用いる場合、塩基の選択がエナンチオ選択性に大きく影響する。つまり、水酸化カリウムのような強塩基を用いた場合、触媒の有無に関わらず反応が進行してしまうため、エナンチオ選択性は低下する。一方、炭酸カリウムのような弱塩基を用いた場合、極端な反応速度の低下がみられる。今回申請者は、反応促進効果を有する添加剤の検討を行い、塩化セシウムを触媒量用いることで、相間移動触媒による共役付加反応が円滑に進行することを見出した。また、本手法は不斉合成反応にも適用が可能であり、キラル相間移動触媒を用いた不斉共役付加反応により、高エナンチオ選択的に光学活性グルタミン酸誘導体を合成できることを見出した。

第三章 ピロリジン、ヘキサヒドロピロリジン及びオクタヒドロインドリジン環構造の有機触媒を用いたエナンチオ選択的ワンポット合成

ピロリジン骨格を有する二環性化合物は、多くのアルカロイドの中心構造であり、これらの簡便な合成方法の開発は、医薬品分野等の見地から有用な試みであると言える。本検討では、前項において見出した α , β -不飽和カルボニル化合物への不斉共役付加反応によってグリシン誘導体の α 位に不斉炭素を構築し、その後、有機酸と還元剤を用いた分子内での還元的アミノ化反応を行うことで、立体選択的なピロリジン環の合成手法を見出した。また、求電子剤としてジケトン化合物を用いて、不斉共役付加反応後、還元的アミノ化を連続的に行うことにより、二環性化合物であるヘキサヒドロピロリジン及びオクタヒドロインドリジンをワンポットで合成することに成功した。

第四章 不斉相間移動触媒アルキル化反応を用いた環状アミノ酸の立体選択的合成

前項の検討により、ピロリジン骨格を有する環状アミノ酸誘導体の簡便な合成方法の確立に成功した。しかしながら、共役付加反応を用いた手法では得られる環状アミノ酸は五員環化合物に限定され、六員環以上の環状アミノ酸合成への適用は困難である。そこで本項では、相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応とその後の還元的アミノ化反応による新規な環状アミノ酸合成法の開発の検討を行い、ピペリジン、アゼパン骨格を有する環状アミノ酸誘導体を合成することに成功した。特に、ピペリジン誘導体に関しては、2、4、5、6 位に立体選択的に置換基を導入することが可能であり、本手法を用いることにより NMDA 受容体のアンタゴニストの候補化合物である Selfotel を簡便に合成することに成功した。